

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 11-244266
 (43)Date of publication of application : 14.09.1999

(51)Int. Cl. A61B 5/14
 G01J 3/42
 G01N 21/01
 G01N 21/35

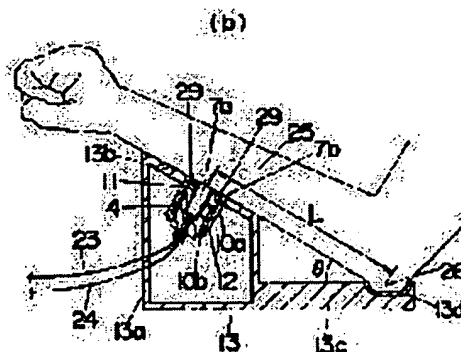
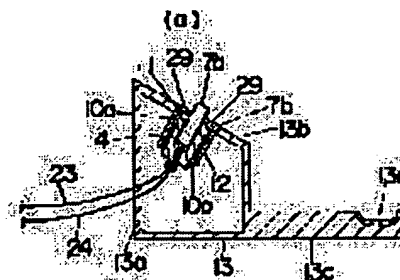
(21)Application number : 10-048422 (71)Applicant : MATSUSHITA ELECTRIC WORKS LTD
 (22)Date of filing : 27.02.1998 (72)Inventor : SHIMIZU KEISUKE
 CHIN JIYAKUSEI
 MARUO KATSUHIKO

(54) SUPERFICIAL ORGANISM TISSUE ANALYTICAL METHOD AND SUPERFICIAL ORGANISM TISSUE ANALYZER

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To provide a superficial organism tissue analytical method that effects a precise spectrochemical analysis in a quantitative or qualitative analysis of chemical components or physical properties near the surface of an organism owing to minimized disturbance factors.

SOLUTION: The spectrochemical analytic method for analyzing chemical components in organism tissue or humor utilizing absorption of light in a near-infrared region first projects near-infrared light on a measured region on the anterior surface of a forearm 25 of an examinee who is fixing his/her elbow 26 so that the forearm anterior surface is supported, and then detects the near-infrared light that has passed through or made diffuse reflection on the organism tissue of the measured region. The measurement at the forearm anterior surface, which has comparatively fewer disturbance factors,



including melanosis and hair, supposed to result in measurement errors, improves the measuring accuracy.

LEGAL STATUS

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998, 2003 Japan Patent Office

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公開特許公報 (A)

(11) 特許出願公開番号

特開平11-244266

(43) 公開日 平成11年(1999)9月14日

(51) Int. Cl. ⁴	識別記号	P I
A 6 1 B 5/14	3 1 0	A 6 1 B 5/14 3 1 0
G 0 1 J 3/42		G 0 1 J 3/42 U
G 0 1 N 21/01		G 0 1 N 21/01 B
21/35		21/35 Z

審査請求 未請求 請求項の数 9 O L (全 11 頁)

(21) 出願番号 特願平10-48422

(22) 出願日 平成10年(1998)2月27日

(71) 出願人 000005832

松下電工株式会社

大阪府門真市大字門真1048番地

(72) 発明者 清水 敬雄

大阪府門真市大字門真1048番地松下電工株式会社内

(72) 発明者 陳 碧正

大阪府門真市大字門真1048番地松下電工株式会社内

(72) 発明者 丸尾 勝彦

大阪府門真市大字門真1048番地松下電工株式会社内

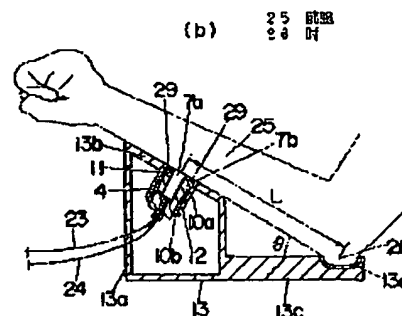
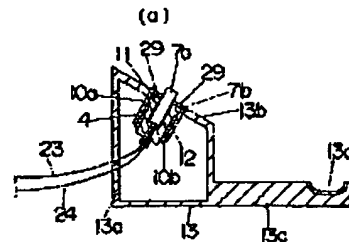
(74) 代理人 弁理士 西川 恵清 (外1名)

(54) 【発明の名称】 生体表面組織の分析方法及び生体表面組織の分析装置

(57) 【要約】

【課題】 生体表面近傍の化学成分あるいは物性の定量・定性分析に際して、外乱要因を最小限に抑えることで精度よくスペクトル測定を行うことができる生体表面組織の分析方法を提供する。

【解決手段】 近赤外領域における光の吸収を利用した生体組織中あるいは体液中の化学成分を分析する分光分析方法である。被測定者の肘26を固定すると共にその前腕25内側を支持した状態で前腕25内側の被測定部位に近赤外光を投光する。この被測定部位の生体組織を透過し又はこの生体組織で逆散反射した近赤外光を検出する。メラニン色素の沈着や体毛等の測定誤差を生じるとされる外乱要因が比較的に少ない部位である前腕内側で測定して測定精度を向上することができる。



(2)

特開平11-244266

1

2

【特許請求の範囲】

【請求項1】 近赤外領域における光の吸収を利用した生体組織中あるいは体液中の化学成分を分析する分光分析方法であり、被測定者の肘を固定すると共にその前腕内側を支持した状態で前腕内側の被測定部位に近赤外光を投光し、この被測定部位の生体組織を透過し又はこの生体組織で拡散反射した近赤外光を検出することを特徴とする生体表層組織の分析方法。

【請求項2】 被測定者の肘が固定される肘固定点と被測定部位との距離を 13 ± 6 cmとした状態で測定を行うことを特徴とする請求項1に記載の生体表層組織の分析方法。

【請求項3】 被測定者の前腕をその肘を手よりも下方に配置すると共に前腕内側と水平面との成す角の角度を $0^\circ \sim 90^\circ$ の範囲とした状態で測定を行うことを特徴とする請求項1又は2に記載の生体表層組織の分析方法。

【請求項4】 近赤外光源と、近赤外光源から発する近赤外光を被測定者の生体組織に投射する投射部と、生体組織を透過し又はこの生体組織で拡散反射した近赤外光を受光する受光部と、受光部から導かれた近赤外光を検出して信号化する検出手段と、検出手段から得られた信号を演算して生体組織あるいは体液中の化学成分の定量、定性分析を行う演算手段と、投射部及び受光部を備える測定プローブとを具備し、測定プローブを被測定者の前腕内側を支持する支持部に設けたことを特徴とする生体表層組織の分析装置。

【請求項5】 被測定者の肘を固定する肘固定手段を設けたことを特徴とする請求項4に記載の生体表層組織の分析装置。

【請求項6】 支持部又は測定プローブの、被測定者の前腕内側に当接する部分に測定開始スイッチを設けたことを特徴とする請求項4又は5に記載の生体表層組織の分析装置。

【請求項7】 肘固定手段が、測定時以外は測定プローブを保護する保護カバーとして兼用できるものであることを特徴とする請求項4乃至6のいずれかに記載の生体表層組織の分析装置。

【請求項8】 測定時以外に測定プローブへの光の入射を防ぐ遮光手段として兼用できる測定プローブを保護する保護カバーを具備することを特徴とする請求項4乃至7のいずれかに記載の生体表層組織の分析装置。

【請求項9】 内面にリファレンス光測定用の標準板を設けた測定プローブを保護する保護カバーを具備することを特徴とする請求項4乃至8のいずれかに記載の生体表層組織の分析装置。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】 本発明は、近赤外領域における光の吸収を利用した生体組織中又は体液中の化学成分

を分析する分光方法に関するものであり、具体的には皮膚組織等の化学成分の濃度、例えば水分、グルコース、果糖、カルシウム、ナトリウム等の定量分析や、皮膚の弾力、はり、みずみずしさといった物理的性質の定量、定性分析を行う生体表層組織の分析方法及びその装置に関するものである。

【0002】

【従来の技術】 可視域に隣接する近赤外域の光を用いて物質の定量、定性分析を行う近赤外分光分析法は、近年、農業分野をはじめ様々な分野で利用されはじめており、最近では生体分野において非侵襲、無害の分析手法として注目されている。近赤外分光分析法は $0.8 \mu\text{m}$ から $2.5 \mu\text{m}$ の波長の光を物質に照射し、透過あるいは反射した光のスペクトルより分析を行う手法である。この近赤外分光分析法は、

- ・ エネルギーの低い電磁波を用いるので試料を損傷することがない

- ・ 固体、粉体、繊維、液体、気体など様々な状態の試料に適用することができる。

- ・ 赤外光にくらべ近赤外光では水の吸収強度が弱くなるので、水溶液での分析ができる。

などの利点を有する。

【0003】 ただし、近赤外光を用いる場合、吸収シグナルは高調波をあつかうために赤外光に比較して非常に微弱である上、バンドの幅幅が明確でないという欠点を有しており、このために近赤外分光分析にはその定量、定性のためにいわゆる“ケモメトリクス”と呼ばれる手法が用いられる。これは、多変量解析手法や統計解析手法を用いて化学分析を行う手法で、コンピュータの発達とともに発展し、最近の近赤外分光分析では主成分回帰分析あるいはPLS回帰分析といった多変量解析手法を用いて行われることが多い。またニューラルネットワーク等の解析への応用も試みられている。

【0004】 従来の近赤外分光分析に用いられている光ファイババンドル4aは主としてF-TIRのような汎用の分光分析装置でのスペクトル測定に利用されるもので、図10(a)に示すようにバンドル断面が外層のステンレスチューブ8と内層のステンレスチューブ8により同心円状に仕切られ、中心側(又は外周側)に投光用光ファイバ23aが配された投光用バンドル23を配置し、外周側(又は中心側)に受光用光ファイバ24aが配された受光用バンドル24を配置して構成されたものや、図10(b)に示すようにバンドル断面に投光用光ファイバ23aと受光用光ファイバ24aがランダムに配置されたもの等のように多種に存在する。

【0005】 生体組織を近赤外線を利用して分析する試みとしては、まだ実用化に至っていないが光CTの開発がある。光CTは生体表層組織の分析を意図したものであるが、現在実用化されているX線によるCTスキャンや核磁気共鳴を利用したNMRのような断面イメージ

(3)

特開平 11-244266

3

4

を近赤外光を用いて撮影しようというものである。光C Tの開発では発光プローブより受光プローブへ到達する光の物質中の透過経路を測定することが非常に重要な項目で、図11に示すように発光プローブ30と受光プローブ31とを測定物28に対して平行に配置した場合、透過光はいわゆる「バナナシェイプ」とよばれる経路27を通ることが実験的にも光の拡散方程式やモンテカルロ法等の数値解析手法を用いたシミュレーションにおいても確認されている。

【0006】

【発明が解決しようとする課題】しかし、生体表層組織の化学分析あるいは物性を定置、定性分析する従来の分光分析装置における光バンドルプローブあるいは測定プローブは、前記プローブの測定端部を単に生体組織に聴診器のように押し当てるか、あるいは前記プローブの上に例えば腕を載せて測定するだけである。このような測定方法では測定毎に測定位置（測定ポイント）ズレが生じ、測定スペクトルのベースライン変動や吸光度の変動の原因となり、再現性の点から決して適切な測定方法とはいえなかった。

【0007】またその測定部位に関しても皮膚表面近傍の性状が均一でメラニン色素の沈着や体毛が比較的に少ない箇所を選択し、上述したような測定位置（測定ポイント）ズレを抑えるために被験者個人毎の定点測定を行うことが再現性の良いスペクトル測定に有利に働き、更に性差や年齢差による皮膚組織の解剖学的なばらつきを比較的小さい領域を選択すれば、性差や年齢差にこだわらずに同一プローブを使用することができ、測定における利便性や経済性が向上するものであるが、このような点を考慮した測定プローブあるいは分光分析装置は、従来存在しなかった。

【0008】本発明は上記の点に鑑みてなされたものであり、生体表層近傍の化学成分あるいは物性の定置、定性分析に際して、上記のような外乱要因を最小限に抑えることで精度よくスペクトル測定を行うことができる生体表層組織の分析方法及びその装置を提供することを目的とするものである。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明の請求項1に記載の生体表層組織の分析装置は、近赤外領域における光の吸収を利用した生体組織中あるいは体液中の化学成分を分析する分光分析方法であり、被測定者の肘26を固定すると共にその前腕25内側を支持した状態で前腕25内側の被測定部位に近赤外光を投光し、この被測定部位の生体組織を透過し又はこの生体組織で拡散反射した近赤外光を検出することの特徴とするものである。

【0010】また本発明の請求項2に記載の生体表層組織の分析装置は、請求項1の構成に加えて、被測定者の肘26が固定される肘固定点と被測定部位との距離Lを13±6cmとした状態で測定を行うことを特徴とする

ものである。また本発明の請求項3に記載の生体表層組織の分析装置は、請求項1又は2の構成に加えて、被測定者の前腕25をその肘26を手よりも下方に配置すると共に前腕25内側と水平面との成す角の角度θを0°～90°の範囲とした状態で測定を行うことを特徴とする。また本発明の請求項4に記載の生体表層組織の分析装置は、近赤外光源と、近赤外光源から発する近赤外光を被測定者の生体組織に投射する投射部と、生体組織を透過し又はこの生体組織で拡散反射した近赤外光を受光する受光部と、受光部から導かれた近赤外光を検出して信号化する検出手段と、検出手段から得られた信号を演算して生体組織あるいは体液中の化学成分の定置、定性分析を行う演算手段と、投射部と受光部を備え、生体表面に当接される測定プローブ4とを具備し、測定プローブ4を被測定者の前腕25内側を支持する支持部13bに設けたことを特徴とするものである。

【0011】また本発明の請求項5に記載の生体表層組織の分析装置は、請求項4の構成に加えて、被測定者の肘26を固定する肘固定手段を設けたことを特徴とする。また本発明の請求項6に記載の生体表層組織の分析装置は、請求項4又は5の構成に加えて、支持部13b又は測定プローブ4の、被測定者の前腕25内側に当接する部分に測定開始スイッチ14を設けたことを特徴とするものである。

【0012】また本発明の請求項7に記載の生体表層組織の分析装置は、請求項4乃至6のいずれかの構成に加えて、肘固定手段が、測定時以外は測定プローブ4を保護する保護カバー15として兼用できるものであることを特徴とするものである。また本発明の請求項8に記載の生体表層組織の分析装置は、請求項4乃至7のいずれかの構成に加えて、測定時以外に測定プローブ4への光の入射を防ぐ遮光手段として兼用できる測定プローブ4を保護する保護カバー15を具備することを特徴とするものである。

【0013】また本発明の請求項9に記載の生体表層組織の分析装置は、請求項4乃至8のいずれかの構成に加えて、内面にリファレンス光測定用の検出板22を設けた測定プローブ4を保護する保護カバー15を具備することを特徴とするものである。

【0014】

【発明の実施の形態】以下、本発明の実施の形態を説明する。本発明の測定プローブ4は、生体表層近傍の化学成分あるいは物性の定置、定性分析を行う生体表層組織の分析装置に用いるためのものであり、例えば人間の皮膚組織内、特に真皮領域中のグルコース濃度を分光分析により定置する生体表層組織の分析装置に用いるためのものである。この生体表層組織の分析装置の構成を図2に示す。図2に示すように本発明の生体表層組織の分析装置は近赤外光源として150Wのハロゲンランプ1を備え、このハロゲンランプ1から回折格子ユニット2に

(4)

特開平11-244266

5

近赤外光を送るようにしてある。回折格子ユニット2は、ハロゲンランプ1からの光の分光を行う回折格子を取めたものであり、この分光された光を、回折格子ユニット2と測定プローブ4を接続する投光用光ファイババンドル23中の投光用光ファイバ23aを通じて測定プローブ4に送るようにしてある。またこの回折格子ユニット2は前記回折格子の回転角制御を行い分光波長の調節を行うステッピングモータユニット3を供えている。測定プローブ4は投光用光ファイババンドル23及び受光用光ファイババンドル24が接続され、回折格子ユニット2から送られてきた分光後の光を投光用光ファイバ23aの端部である投射部から被測定物に投射し、その拡散反射光を受光用光ファイバ24aの端部である受光部で受光し、受光用光ファイババンドル24中の受光用光ファイバ24aを通じて受光ユニット5に送るものである。また受光ユニット5は受光用光ファイババンドル24に接続してあり、受光用光ファイババンドル24中の受光用光ファイバ24aを通じて測定プローブ4から送られてきた光を検出する検出手段として設けたものであり、この検出した光を信号化して演算ユニット6に送るものである。また演算ユニット6は受光ユニット5からの信号をもとに数値解析を行い、グルコース濃度の定

量等の生体表面近傍の化学成分あるいは物性の定量、定性分析を行う演算手段として設けてある。
【0015】ここで受光ユニット5では受光感度域が0.9~2.1μmのInGaAs製のフォトダイオードの受光信号を増幅後、AD変換し、マイクロコンピュータからなる演算ユニット6へ信号を伝達する。演算ユニット6で行われる体液成分濃度定量には1.25μm~1.8μmの近赤外領域に属する吸光スペクトルを利用し、多変数解析を實施する。本例において多変数解析はPLS (Partial Least Square) 回帰分析により得られる検査値(検査式)を用いた。上記検査値は、予め本発明の生体表面組織の分析装置を用いた実験より得られる。この実験は複数の被験者の皮膚組織から測定した吸光スペクトルを説明変数とし、実測した真皮細胞液中のグルコース濃度を目的変数としてPLS回帰分析することにより得られる。

【0016】以下に測定プローブ4の構成を説明する。図2に示すように円柱状に形成された測定端部7aを円筒状に形成した測定端部7b内の略軸芯部に挿通すると共に測定端部7aの上端が測定端部7bの上端から突出するように配置し、測定端部7bの側面を貫通するネジ孔に外側からネジ11をねじ込むと共にネジ11の先端にて測定端部7aの側面を押圧して測定端部7aを測定端部7bに固定してある。この測定端部7bは円筒状の圧受部10a内に配置されると共に圧受部10aの下端に取着される円筒状の圧受部10bに挿通されているものである。また測定端部7bの上部の外周にはつば部29が側方

6

面の、つば部29の下面と圧受部10bの上面の間には圧縮コイルバネ12を配置してこの圧縮コイルバネ12の弾性力にて圧受部10bに下方に押圧力をかけると共に測定端部7bに上方に押圧力をかけるようにしてある。一方測定端部7bの上端は圧受部10aの上部の内周に内方に向けて突設された係止片に当接されて係止されており、上方に押圧力がかけられた測定端部7bがこのような圧受部10aの係止片に係止されることにより、圧受部10a内に測定端部7bが固定されている。このように構成される測定プローブ4は、圧受部10aを測定用プラットフォーム13に測定プローブ4の上端が測定用プラットフォーム13の上面において露出するように一体化させて測定用プラットフォーム13に固定するものである。ここで測定端部7aの上端は測定用プラットフォーム13の上面から数mm突出するようにするものであり、この突出長さは測定端部7aを測定端部7bにねじ11にて固定する際に調節しておくものである。

【0017】また測定端部7aには、クラッド径が200μmの受光用光ファイバ24aおよび投光用光ファイバ23aを各50本を束ねた光ファイババンドル4aを、この光ファイババンドル4aの端部を測定端部7aの上面に露出させてすることにより、投光用光ファイバ23aの端部を投射部として形成すると共に、受光用光ファイバ24aの端部を受光部として形成している。この受光用光ファイバ24aおよび投光用光ファイバ23aは、それぞれ測定端部7aに接続されている受光用光ファイババンドル24に配置されている受光用光ファイバ24a及び投光用光ファイババンドル23内に配置されている投光用光ファイバ23aを測定端部7a内で台漉させたものである。この光ファイババンドル4a中における光ファイバ23a、24aの配置は、図3

(a)、(b)の測定端部7aの平衡断面図に示すように、正方形格子の格子点に配置された投光用光ファイバ23a(白)と最小単位4本の投光用光ファイバ23aで形成される正方形(図3(a)で最小単位の正方形は水平に対して45度傾いている)の対角線の交点位置に受光用光ファイバ24aがくるように構成されており、このとき図3(a)に示すように隣接する投光用光ファイバ23a間及び受光用光ファイバ24a間の隙間をできるだけ埋めて投光用光ファイバ23a及び受光用光ファイバ24aを光ファイババンドル4内に密に配置することができ、また図3(b)に示すように投光用光ファイバ23a間及び受光用光ファイバ24a間に光ファイバ23a、24a一本分の隙間を形成して配置することもできる。このように構成される光ファイババンドル4aは測定端部7aの外周を形成するステンレス製チューブ8内に配置されると共に、光ファイババンドル4aとステンレス製チューブ8の内面との間にエポキシ樹脂等の充填材9を充填して光ファイババンドル4aがステンレス製チューブ8の略軸芯部に配置されるようにな

(5)

特開平11-244266

7

8

っている。充填材9はカーボンブラックを少量添加することで黒色に着色されており、測定端部7aを被測定部位である皮膚に当接させた際に皮膚表面と測定端部7aの境界面で発生する光散乱によるノイズを最小限にとどめるようにしてある。

【0018】このような生体表皮組織の分析装置を用いて人間の皮膚組織内の化学成分あるいは物性の定量、定性分析をすることができるものであり、例えば真皮領域中のグルコース濃度を分光分析により定量することができる。測定を行う際は、まず測定用プラットフォーム13に被測定者の前腕25を掌を下に向けて伏状態で静かに載せると共に、測定プローブ4の測定端部7aを前腕25内側の肘26の位置（肘固定点）から手首方向に向かって約13±6cmの距離の前腕25内側の皮膚（被測定部位）に当接させる。このとき測定端部7aの先端は前腕25内側から圧力を受け、測定端部7a及び測定端部7bが圧受け部10a内に矢印方向に移動し、圧受け部10a及び圧受け部10b間に配された圧縮コイルバネ12の弾性力によって測定端部7aと皮膚との接触圧が制御される。この状態でハロゲンランプ1から回折格子ユニット2に光を送り、この光から回折格子ユニット2にて測定に用いる近赤外光を分光する。このとき回折格子ユニット2の回折格子はステッピングモータユニット3にて回転角制御が行われて分光波長の調節がされており、この回折格子にて分光を行うものである。回折格子ユニット2にて分光された近赤外光は、投光用ファイババンドル23を介して測定プローブ4の測定端部7aに送られ、測定端部7a内の光ファイババンドル4aの投光用ファイバ23aの端部である投射部から、測定端部7aに当接されている被測定部位に投射される。投射された光は、被測定部位の真皮組織等の生体組織内を透過し、あるいは拡散反射し、このうち再び測定端部7aに到達したものを測定端部7a内の測定プローブ4の受光用ファイバ24aの端部である受光部にて受光し、更に受光用ファイババンドル24を介して受光ユニット5に送られる。受光ユニット5ではこの送られた光の波形を信号化してその信号を演算ユニット6に送り、演算ユニット6にてこの信号をもとに数値解析を行い、被測定部位の生体組織におけるグルコース濃度の定量等の、化学成分あるいは物性の定量、定性分析を行う。

【0019】ここで測定端部7aが当接される被測定部位を前腕25内側の肘26の位置（肘固定点）から手首方向に向かって約13±6cmの領域の前腕25内側の皮膚とした理由を以下に示す。被測定部位については、皮膚表面近傍の性状が比較的均質で体毛が少ない箇所を選択することが、再現性の良いスペクトル測定を行うのに適しており、更に実際の測定における利便性や経済性から同一のプローブを使用することができるよう性別や年齢差による皮膚組織の解剖学的なバラツキが比較的

小さい領域を選択することが望ましい。このような観点から、超音波画像診断装置（Derma Scan C）を待ちいて、真皮組織厚の測定及び測定プローブの押圧に対する真皮組織厚への影響について検討を行った。

【0020】実験は20～50代の成人を対象に前腕25内側（掌側）及び前腕25外側（手の甲側）についてそれぞれ手首、前腕25中央、肘関節付近の3部位を選択し合計6箇所、所定回数繰り返し測定を行い、平均値及び標準偏差を算出して部位毎に比較検討を行った。その結果、前腕25内側の中央（特に肘26から手首方向に向かって約13±6cmの領域）において性別や年齢差による真皮組織厚のバラツキが比較的小さく、また測定プローブの押圧により真皮組織厚は約5%程度薄くなるが、実際の測定にはほとんど影響しないという知見を得た。更に前腕25内側は体毛やメラニン色素の沈着等の測定誤差を生じると思われる外乱要因が比較的小さいことも考慮し、前腕25内側中央（特に肘26から手首方向に向かって約13±6cmの領域）での測定を行えば投光用ファイバ24aと受光用ファイバ23aの間隔を性別や年齢差によって調節することなく所定の間隔に形成した測定プローブ4を用いて分光分析を行うことができる。

【0021】図1に示す生体表皮組織の分析装置では、測定用プラットフォーム13として、延設部13cと支持部本体13aとを有するものを用いている。支持部本体13aは、その上面を水平面に対して0°～90°の範囲、好ましくは0°～60°の角度θに傾斜させると共に傾斜方向に対する断面形状を上方に開口する凹状に成形して支持部13bを形成し、この支持部13bに傾斜方向に沿って前腕25をのせた際に前腕25がしっかりと保持されるようにしてある。またこの支持部13bの上面はウレタン等のクッション性の良い素材で形成することにより、支持部13bにて前腕25を支持する際に不快感を感じることを防ぐことができる。また支持部本体13aには測定プローブ4が、その上端が支持部13bの上面から露出するように設けられている。また支持部本体13aの下部の、支持部13bの傾斜面の下端の下方の部分からは、側方に向けて延設部13cを延設してあり、この延設部13cの端部の上部には肘26の形状に台わせて上方に開口する凹状に形成した肘固定部13dを設けることにより延設部13cを肘固定手段として形成してある。ここで肘固定部13dは支持部13bの傾斜面の斜め下側の延長上に配置するものであり、従って測定プローブ4の測定端部7aと肘固定部13dとを結ぶ線が水平面に対して0°～90°の範囲、好ましくは0°～60°の角度θとなっている。また肘固定部13dは、測定プローブ4の測定端部7aと肘固定部13dとの距離が13±6cmとなる位置に配置するものである。他の構成は図3に示すものと同様である。なお、図

中では赤外光源、回折格子ユニット2、ステッピングモータユニット3、受光ユニット5及び演算ユニット6は省略してある。

【0022】このような生体表層組織の分析装置を用いて生体表層組織の分析を行う際には、測定用プラットフォーム13に一体に設けられた肘固定部13dに被測定者の肘26を載せて固定し、被測定者の前腕25を掌側を下に向けた状態で支持部13bに斜めに載せ、測定端部7aを前腕25内側の皮膚（被測定部位）に当接させて行う。すなわち測定端部7aが接触する前腕25内側の真皮組織中のグルコース濃度の定置等の化学成分あるいは物性の定置、定性分析を行うものである。このとき前腕25は支持部13bの上部の傾斜面と肘固定部13dとを結ぶ線と同一の角度 θ に配置され、水平面に対して $0^\circ \sim 90^\circ$ の範囲、好ましくは $0^\circ \sim 60^\circ$ の角度 θ となっており、また肘固定部13d上に配置された肘26の位置（肘固定点）と測定端部7aに当接した前腕25内側の皮膚（被測定部位）との距離しが $13 \pm 6 \text{ cm}$ となっている。またこのとき支持部13bの上面から露出する測定端部7aの先端は前腕25内側から圧力を受け、測定端部7a及び測定端部7bが圧受部10a内に矢印方向に移動し、圧受部10aの先端面が皮膚に接触して測定用プラットフォーム13にかかる前腕25からの押し付け圧のほとんどをこの圧受部10aと測定用プラットフォーム13の支持部13bとで受ける。このとき測定端部7b、圧受部10a、及び圧受部10b間に配された圧縮コイルバネ12によって測定端部7aと皮膚との接触圧が制御される。この接触圧は測定端部7bの下端が圧受部10bから突出した量、すなわち圧縮コイルバネ12の縮み量として把握できる。そしてこのような状態で図3に示すものの場合と同様に近赤外光による生体表層組織の分光分析を行うものである。

【0023】このようにすると、前腕25内側の測定位置（被測定部位）は、肘固定部13dと測定端部7aとの距離し（ $13 \pm 6 \text{ cm}$ ）によって決まることになるので、常に被験者個人毎の定点測定を行うことが可能となり、かつ測定端部7aと測定位置（被測定部位）との接触圧も上記のように常にほぼ一定に保つことができるため、ベースライン変動や吸光度変化といった測定値のばらつきを小さくすることができ、ひいては皮膚組織中のグルコース定置等の化学成分の定置、定性分析の測定精度を向上させることができるものである。また上記のように肘固定部13dと、肘固定部13dの斜め上方に配置された測定端部7aとを結ぶ線が、水平面に対して $0^\circ \sim 90^\circ$ の範囲となっており、肘26を手よりも下方に配置すると共に前腕25内側と水平面との成す角の角度 θ を $0^\circ \sim 90^\circ$ の範囲として前腕25を支持した状態で測定を行うことができるので、被測定者の肘26の固定が容易であり、かつ測定時の被測定者の姿勢保持が容易となって、体動に起因する外乱要素を小さくするこ

(5)

特開平11-244266

19

とができると共に被測定者一人での測定も容易になる。またこの角度 θ は更に好ましくは $5^\circ \sim 60^\circ$ の範囲とするものであり、このようにすると被測定者の肘の固定及び姿勢保持が更に容易になるものである。

【0024】なお、図1に示すものでは肘固定部13dと支持部13bとを一体化させて構成してあるが、肘固定部13dと測定端部7aとの距離が上記の $13 \pm 6 \text{ cm}$ の距離に保たれるものであればよく、例えばセパレート式あるいは着脱式であっても良い。またその場合、例えば定規のように目盛りを記して肘固定部13dと測定端部7aとの距離を示すようにすれば、常に測定位置の再現性を確認でき、測定結果に対する信頼性が向上する。

【0025】図4に示す生体表層組織の分析装置では、支持部13bの上面の斜面において、測定プローブ4の、被測定者の前腕25の内側に当接する部分に、この生体表層組織の分析装置を動作させるための測定開始スイッチ14を設けたものであり、他の構成は図3のものと同様である。なお、図中では赤外光源、回折格子ユニット2、ステッピングモータユニット3、受光ユニット5及び演算ユニット6は省略してある。このような生体表層組織の分析装置を用いて生体表層組織の分光分析を行う際は、被測定者が肘固定部13dに肘26を固定し、次いで前腕25内側を支持部13b上にのせて測定端部が整うと同時に前腕25内側が測定開始スイッチ14を押して測定が始まるようにして、被測定者一人で容易に測定を行うことができるものである。

【0026】なお図4では支持部13bの上面に測定開始スイッチ14を設けたものであるが、肘固定部13dに測定開始スイッチ14を設けると共に測定開始スイッチ14が押された後所定の時間経過後に測定を開始するようにして、前腕25内側を支持部13bにのせて測定端部が整うまでの準備時間を稼ぐようにしてもよい。図5に示す生体表層組織の分析装置では、支持部本体13aと延設部13cを、その接合部においてヒンジピン16で接合して延設部13cを上方に回動可能に形成すると共に、延設部13cの支持部本体13a側を接続部15a、その反対側の肘固定部13dが形成されている部分を保護部15bとして形成し、接続部15aと保護部15bとをヒンジピン16にて接続して、保護部15bを上方に回動可能に形成することによって、延設部13cを保護カバー15として形成してある。ここで図5(a)に示すように保護カバー15は、延設部13cを上方に回動させると共に保護部15bを同じ方向に回動させた際に、接続部15aの上端が支持部13bの下端付近に当接し、保護部15bが支持部13bの上面に隙間なく当接すると共に、肘固定部13dが測定端部7aに覆いかぶさるように形成するものである。他の構成は図1に示すものと同様である。なお、図中では赤外光源、回折格子ユニット2、ステッピングモータユニット

(7)

特開平11-244266

11

12

3. 受光ユニット5及び演算ユニット6は省略してある。

【0027】このようにすると、非測定時は上記のように保護部15bを支持部13bの上面に隙間なく当接させると共に肘固定部13dが測定端部7aに覆いかぶさるようにして保護カバー15にて測定端部7aを汚れや損傷から保護することができ、測定時には保護カバー15を持ち上げてその内側を上に向けることにより図1のものと同様に生体表層組織の分析を行うことができるものである。このとき肘固定部13dは肘26が収まりやすく、かつ肘26に不快を感じないようにウレタン等のクッション性の良い材料で凹状に、あるいは肘26の形状に似た加工がなされている。このとき保護カバー15は支持部13bとヒンジピン16で接続されているため、肘固定部13dと測定端部7aとの距離は一定距離に保たれる。

【0028】また保護カバー15は遮光性の良い素材にて形成するようにしたものであり、上記のように保護カバー15の保護部15bを支持部13bの上面に隙間なく当接させることにより測定端部7aが完全に外光から遮光されるようになっており、受光ユニット5内に収められたInGaAs製フォトダイオード等の受光素子の暗電流を測定するための外光からの遮光手段としても用いることができる。

【0029】一般に、フォトダイオードのような受光素子は光照射がなされなくても表面リーク電流やその他の要因によって光照射に関係しない電流、いわゆる暗電流が発生する。従って生体におけるグルコース定量のように極微量な化学成分の分光分析を行うに当たっては、フォトダイオードを冷却して暗電流を抑えることによってダイナミックレンジを広くとったり、暗電流出力を予め把握した後得られた受光信号からこの暗電流出力を減算してS/N比のよいスペクトルを得る必要がある。

【0030】ここで図5に示すものでは、保護カバー15によって測定端部7aを外光から完全に遮光し、かつ投光用光ファイバ23aからの光が保護カバー15の内面に反射し、受光用光ファイバ24aを通して受光ユニット5に入光しないように投光用光ファイババンドル23へのハロゲンランプからの入光を遮断できるメカニカルシャッター（図示せず）等を用い受光素子に光が照射されない状態にして、受光素子の持つ暗電流を測定することができ、生体表層組織の分析を行う際、演算ユニット6にて近赤外光の受光信号からこの暗電流出力を減算して測定精度を向上することができる。

【0031】このように図5に示すものでは測定端部7aの保護カバー15と肘固定手段とを一体に構成することにより非測定時に測定端部7aを汚れや衝撃による破損から保護することができ、また肘固定手段を折り畳むことにより装置自体のコンパクト化も可能となる。また測定時には装置を暗室に持ち込んだり特別な治具を用い

たりしなくても保護カバー15にて測定プローブ4を遮光することにより受光ユニット5の受光素子の持つ暗電流を容易に測定することができ、測定時に演算ユニット6にて近赤外光の受光信号からこの暗電流出力を減算して測定精度を向上することができるものである。なお、保護カバー15は上記のようなピン方式だけではなく、君駒式のものであっても良く、また蓋体状に形成しても良いものである。

【0032】図6に示す生体表層組織の分析装置では、近赤外光の光源として例えば中心波長が1600nmであり、半値幅が160nmの発光ダイオード18を用い、この発光ダイオード18を測定用プラットフォーム13内に配置している。また投光用光ファイババンドル23の測定プローブ4に接続していない方の端部を発光ダイオード18付近に配置すると共に、発光ダイオード18とこの投光用光ファイババンドル23の端部との間にボールレンズ17を配置して、発光ダイオード18から照射される近赤外光をボールレンズ17で集光し、この集光された近赤外光をボールレンズ17から投光用光ファイババンドル23に入光できるようにしてある。また発光ダイオード18は測定用プラットフォーム13の内面上にヒートシンク材19を介して配置してあるものであり、発光ダイオード18からの発熱をヒートシンク材19に逃がすようにして、発光ダイオード18の過熱を防ぐものである。また回折格子ユニット2及びステッピングモータユニットは設けていないものである。他の構成は図5に示すものと同様である。なお、図中では演算ユニット6は省略してある。

【0033】このように光源として発光ダイオード18を用いることで光源を小型化し、生体表層組織の分析装置自体を小型化することができ、また投光用光ファイババンドル23を短く形成できるため材料費が少なくて済み、低価格化が可能となるものである。なお、発光ダイオード18の波長は上記のものに限定するものではない。

【0034】図7に示す生体表層組織の分析装置は、検出手段として3個のフォトダイオード20を測定用プラットフォーム13内に配置したものである。この3個のフォトダイオード20はそれぞれ異なる波長特性を有する干渉フィルター21で覆うものである。またこのフォトダイオード20付近に受光用光ファイババンドル24の測定プローブ4に接続していない方の端部を、この端部を3方向に分岐して配置し、3個の発光ダイオード18がそれぞれこの3方向に分岐した端部から同時に近赤外光を受光できるようにしてある。ここで上記の干渉フィルター21としては、例えばこの干渉フィルター21を通過する光の中心波長が1540、1580、1685nmのものを用いることができる。ここで光の中心波長が1540nmの干渉フィルター21は、NH基由来の吸収を測定するための波長域の近赤外線を、光の中心

(8)

特開平11-244266

13

波長が1580nmの干渉フィルター21は、OH基由来の吸収を測定するための波長域の近赤外線を、光の中心波長が1685nmの干渉フィルター21は、CH基由来の吸収を測定するための波長域の近赤外線をそれぞれ透過させてこの測定結果を元に演算ユニット6にて生体組織中のグルコースの定量等を行うものである。他の構成は図6に示すものと同様である。なお、図中では演算ユニット6は省略してある。

【0035】このように検出手段としてフォトダイオード20を用いることで検出手段を小型化し、生体表面組織の分析装置自体を更に小型化することができ、また受光用光ファイババンドル24を短く形成できるため材料費が少なく済み、更に低価格化が可能となるものである。なお上記の例では3個のフォトダイオード20を用いているが、フォトダイオード20の個数はこれに限られるものではない。また上記の干渉フィルター21を通過する光の中心波長もこれに限定するものではなく、測定対象となるNH基、OH基、CH基等に由来する吸収を測定するための波長域の近赤外線を透過できるものであれば良い。また回転するフィルタホイールに複数枚の干渉フィルター21を装着し、このフィルタホイールを回転することによって受光用光ファイババンドル24の端部から照射される光を順次分光してフォトダイオード20にて受光させるようにして、一つのフォトダイオード20にて測定対象となるNH基、OH基、CH基等に由来する吸収を測定するための波長域の近赤外線を順次受光するようにすることもできる。

【0036】図8に示すものは、光ファイバ23a、24aを用いずに、測定端部7aの先端面に微小な発光ダイオード18a及びフォトダイオード20aを配列させた基板を装着し、発光ダイオード18aを近赤外光源及び生体の表面組織表面に近赤外光を投射する投射部として兼用すると共に、フォトダイオード20aを表面組織表面から近赤外光を受光する受光部及び検出手段として兼用したものである。ここで発光ダイオード18aとフォトダイオード20aは200μmピッチで交互に並べると共に、発光ダイオード18aとフォトダイオード20aの間には100μmの間隔をあけて配列することができるが、この配列に限られるものではない。また図7に示すものにおいて、受光部として受光用光ファイバ24aの端部を用いずに、図8に示すように測定端部7aの先端面にフォトダイオード20aを、投光用光ファイバ24aの端部と共に配列させることもできる。

【0037】図9に示す生体表面組織の分析装置は、図5に示す生体表面組織の分析装置の構成に加えて、保護カバー15を閉じて保護部15bを支持部13bの上面に当接させた際の測定端部7aを覆う部分（図中では肘固定部13d）に、リファレンス光（参照光）測定用の標準板22を取着したものである。このリファレンス光測定用の標準板22としては、近赤外領域に特異的な吸

14

収がなく、また長期間安定なセラミック板を用いることができる。なお、図中では赤外光源、回折格子ユニット2、ステッピングモータユニット3、受光ユニット5及び演算ユニット6は省略してある。

【0038】この図9に示す生体表面組織の分析装置で実際に測定を行う際は、まず保護カバー15で支持部13bの上面を覆った状態で上記のように受光素子の暗電流を測定する。次にこのままの状態で測定端部7aから近赤外光を投光すると共に、リファレンス光測定用の標準板22で反射した近赤外光を受光してリファレンス光の測定を行う。そして保護カバー15を開き、支持部13bの上面に前腕25内側をのせて表面組織の反射光を測定し、演算ユニット6にて両者の受光信号を基にグルコース濃度の定量等の生体組織中あるいは体液中の化学成分の分析を行うものである。

【0039】このようにすると暗電流の測定からリファレンス光の測定までの一連の作業を容易に行うことが可能であり、測定時間の短縮化が図れるものである。

【0040】

【発明の効果】上記のように本発明の請求項1に記載の生体表面組織の分析方法は、近赤外領域における光の吸収を利用した生体組織中あるいは体液中の化学成分を分析する分光分析方法であり、被測定者の肘を固定すると共にその前腕内側を支持した状態で前腕内側の被測定部位に近赤外光を投光し、この被測定部位の生体組織を透過し又はこの生体組織で拡散反射した近赤外光を検出するため、メラニン色素の沈着や体毛等の測定誤差を生じると思われる外乱要因が比較的小さい部位である前腕内側を測定するものであって、測定精度を向上させることができるものである。また本発明の請求項2に記載の生体表面組織の分析方法は、請求項1の構成に加えて、被測定者の肘が固定される肘固定点と被測定部位との距離を13±6cmとした状態で測定を行うため、性差や年齢差による真皮組織厚のバラツキが比較的小さく、また押圧力をかけても測定結果にはほとんど影響しない部位である。前腕内側の肘から手首方向に向かって約13±6cmの領域を測定するものであって、被験者個人毎の定点測定を行うことができるので、再現性の良いスペクトルが得られ、ひいては測定精度を向上させることができるものであり、また性差や年齢差にこだわらず被測定部位に当接させて近赤外光を被測定部位に入光する測定プローブとして同一プローブを使用することができるものである。

【0041】また本発明の請求項3に記載の生体表面組織の分析方法は、請求項1又は2の構成に加えて、被測定者の前腕をその肘を手よりも下方に配置すると共に前腕内側と水平面との成す角の角度を0°～90°の範囲とした状態で測定を行うため、被測定者の肘の固定が容易であり、かつ測定時の被測定者の姿勢保持が容易とな

って、体動に起因する外乱要素を小さくすることができ

(9)

特開平11-244266

15

ると共に被測定者一人での測定も容易になるものである。

【0042】また本発明の請求項4に記載の生体表層組織の分析装置は、近赤外光源と、近赤外光源から発する近赤外光を被測定者の生体組織に投射する投射部と、生体組織を透過し又はこの生体組織で拡散反射した近赤外光を受光する受光部と、受光部から導かれた近赤外光を検出して信号化する検出手段と、検出手段から得られた信号を演算して生体組織あるいは体液中の化学成分の定量、定性分析を行う演算手段と、投射部及び受光部を備える測定プローブとを具備し、測定プローブを被測定者の前腕内側を支持する支持部に設けたため、支持部に前腕を載置した状態で、測定プローブを前腕内側に当接し、測定プローブの投射部から前腕内側の皮膚に近赤外光を投射すると共に、真皮組織内を透過あるいは反射した近赤外光を測定プローブの受光部にて受光し、この受光した近赤外光を検出手段で検出した後演算手段にて解析を行い測定部位の化学成分あるいは物性の定量、定性分析を行うことができるものであり、その際メラニン色素の沈着や体毛等の測定誤差を生じると思われる外乱要因が比較的少ない部位である前腕内側を測定するものであって、測定精度を向上することができるものである。

【0043】本発明の請求項5に記載の生体表層組織の分析装置は、請求項4の構成に加えて、被測定者の肘を固定する肘固定手段を設けたため、測定時に支持部に前腕を載置する際に肘固定手段にて肘を固定して前腕を安定に保持できるものである。また本発明の請求項6に記載の生体表層組織の分析装置は、請求項4又は5の構成に加えて、支持部又は測定プローブの、被測定者の前腕内側に当接する部分に測定開始スイッチを設けたため、生体表層組織の分光分析を行う際は、被測定者が前腕内側を支持部にのせて測定準備が整うと同時に前腕内側が測定開始用のスイッチを押して測定が始まるようにして、被測定者一人でも容易に測定を行うことができるものである。

【0044】また本発明の請求項7に記載の生体表層組織の分析装置は、請求項4乃至6のいずれかの構成に加えて、肘固定手段が、測定時以外は測定プローブを保護する保護カバーとして兼用できるものであるため、非測定時に測定プローブを汚れや衝撃による破損から保護することができ、また保護カバーと肘固定部を一体化させることで装置の小型化を図ることができるものであって利便性や経済性を向上することができるものである。

【0045】また本発明の請求項8に記載の生体表層組織の分析装置は、請求項4乃至7のいずれかの構成に加えて、測定時以外に測定プローブへの光の入射を防ぐ遮光手段として兼用できる測定プローブを保護する保護カバーを具備するため、非測定時に測定プローブを汚れや衝撃による破損から保護することができ、また測定時には装置を暗室に持ち込んだり特別な治具を用いたりしな

16

くても検出手段中の受光素子の持つ暗電流を容易に測定することができるものであって、測定時に演算手段にて近赤外光の受光信号からこの暗電流出力を減算して測定精度を向上することができるものであり、また、暗電流の測定作業を容易に行うことが可能であり、測定時間の短縮化が図れるものである。

【0046】また本発明の請求項9に記載の生体表層組織の分析装置は、請求項4乃至8のいずれかの構成に加えて、内面にリファレンス光測定用の標準板を設けた測定プローブを保護する保護カバーを具備するため、非測定時に測定プローブを汚れや衝撃による破損から保護することができ、また保護カバーにて測定プローブを保護している状態で測定プローブから近赤外光を投光すると共に、リファレンス光測定用の標準板で反射した近赤外光を受光してリファレンス光の測定を行うことができ、演算手段にてこのリファレンス光の受光信号を生体組織中あるいは体液中の化学成分の分析を行う際に利用できるものであって、リファレンス光の測定作業を容易に行うことが可能であり、測定時間の短縮化が図れるものである。

【図面の簡単な説明】

【図1】(a)(b)は本発明の実施の形態の一例を示す概略断面図である。

【図2】本発明の実施の形態の他の例を示す概略断面図である。

【図3】(a)(b)は同上の実施の形態に用いる測定端部を示す平衡面図である。

【図4】本発明の実施の形態の更に他の例を示す概略断面図である。

【図5】(a)(b)は本発明の実施の形態の更に他の例を示す概略断面図である。

【図6】本発明の実施の形態の更に他の例を示す概略断面図である。

【図7】本発明の実施の形態の更に他の例を示す概略断面図である。

【図8】同上の実施の形態に用いる測定端部の他の例を示す平衡面図である。

【図9】本発明の実施の形態の更に他の例を示す概略断面図である。

【図10】(a)(b)は従来の測定端部の例を示す平衡断面図である。

【図11】測定対象へ照射された近赤外光の経路を示す概念図である。

【符号の説明】

4 測定プローブ

4a 光ファイババンドル

13b 支持部

14 測定開始スイッチ

15 保護カバー

23a 投光用光ファイバ

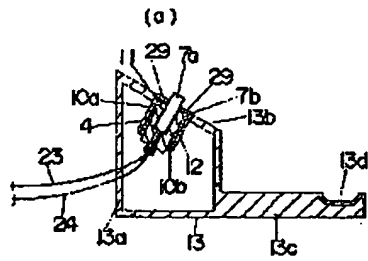
24 a 受光用光ファイバ
25 前腕
26 肘

(10) 特開平 11-244266

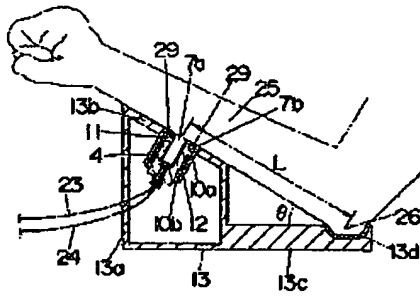
18
* L 肘固定部と検測部との距離
 θ 前腕内側と水平面との成す角の角度

*

【図 1】

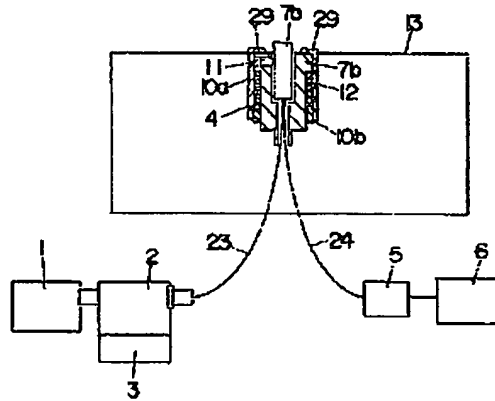


(b) 25 前腕
26 肘

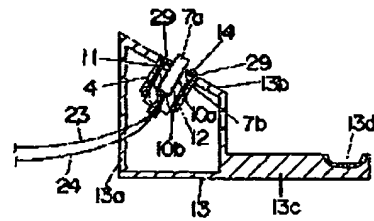


【図 3】

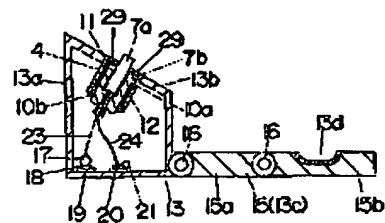
【図 2】



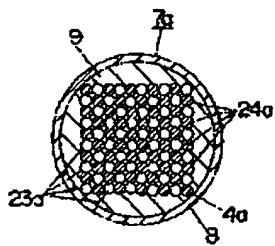
【図 4】



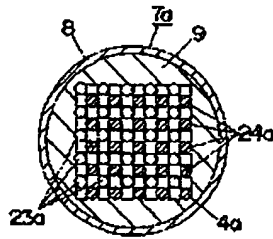
【図 7】



(a)

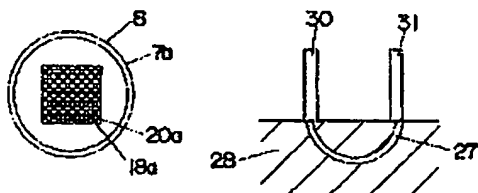


(b)



【図 8】

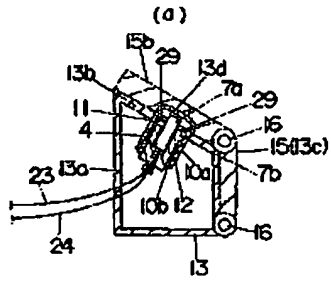
【図 11】



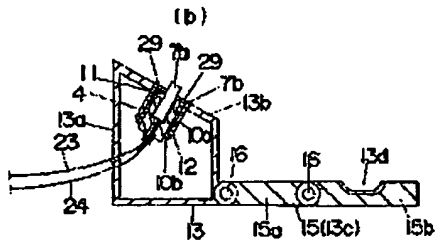
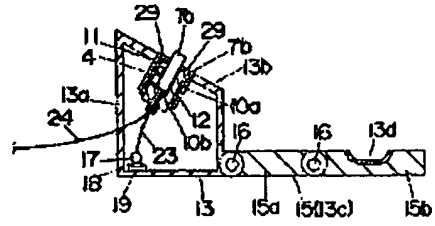
(11)

特開平 1 1 - 2 4 4 2 6 6

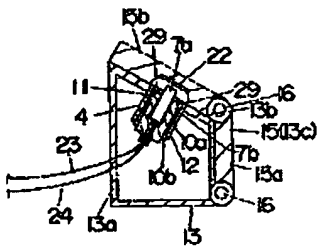
【図 5】



【図 6】



【図 9】



【図 10】

